

慢性HBV感染者基于聚乙二醇干扰素治疗研究进展

陈巧霞, 杨 恒

山东大学附属公共卫生临床中心, 山东 济南

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘 要

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染仍然是全球重要的公共卫生问题之一。近年来, 随着抗病毒药物及治疗策略的不断优化, 部分慢性HBV感染患者基于聚乙二醇干扰素(Pegylated Interferon, Peg-IFN)抗病毒疗效良好, 部分患者甚至可获得临床治愈(乙型肝炎表面抗原(Hepatitis B surface Antigen, HBsAg)阴性伴或不伴乙型肝炎表面抗体(Hepatitis B surface Antibody, HBsAb)出现、HBV DNA检测不到、肝脏生物化学指标正常)且持久性好, 慢性HBV感染相关不良事件风险显著降低, 显著改善了慢性HBV感染者的远期预后。另外, 随着慢性HBV感染临床分期诊断条件不断明确、完善、优化及慢性HBV感染人群的诊治需求变化, 越来越多的慢性HBV感染者追求临床治愈, 进而改善远期预后。因此, 本文拟从最新慢性HBV感染者临床分期角度阐述慢性HBV感染者基于Peg-IFN治疗研究现状。

关键词

乙型肝炎病毒(HBV), 慢性乙型肝炎(CHB), 聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)

Research Progress of Pegylated Interferon Therapy for Chronic HBV Infection

Qiaoxia Chen, Heng Yang

Public Health Clinical Center Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection remains one of the most important public health problems worldwide. In recent years, with the continuous optimization of antiviral drugs and treatment strategies, some patients with chronic HBV infection have good antiviral efficacy based on Pegylated Interferon (Peg-IFN). Some patients may even be clinically cured (hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative with or without hepatitis B surface antibody, HBsAb, HBV DNA is undetectable and liver biochemical markers are normal and HBsAg seroclearance was durable. The risk of adverse events related to chronic HBV infection is significantly reduced, and the long-term prognosis of chronic HBV infection is improved. In addition, with the continuous clarification, improvement and optimization of clinical staging diagnosis conditions of chronic HBV infection and the change of diagnosis and treatment needs of chronic HBV infected people, more and more chronic HBV infected people pursue clinical cure, so as to improve long-term prognosis. Therefore, this paper intends to discuss the current research status of Peg-IFN therapy based on the clinical staging of the latest chronic HBV infection.

Keywords

Hepatitis B Virus (HBV), Chronic Hepatitis B (CHB), Pegylated Interferon (Peg-IFN)

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近日, 有综述[1]报道全球 2022 年估计有 2.575 亿人感染 HBV, 全球 HBV 的流行率为 3.2%。全球乙型肝炎的诊断率和治疗率分别为 14%和 8%。而中国的 HBV 流行率为 5.6%, HBsAg 阳性人数达 7974.7 万, 乙型肝炎的诊断率和治疗率分别为 24%和 15%。说明目前国内乃至全球乙型肝炎疾病的负担较为严重。积极优化不同 HBV 感染人群抗病毒治疗适应症、抗病毒策略等追求临床治愈是目前的重点问题。目前的抗 HBV 药物主要有两大类:核苷(酸)类药物(Nucleos(t)ide Analogues, NAs)和干扰素(Interferon, IFN); NAs 主要抑制病毒复制; 而 IFN 侧重于抗病毒和调节机体免疫功能[2]。NAs 作为一种反转录酶抑制剂, 可直接抑制 HBV 的复制起到抗病毒作用; 而 IFN 作为一种免疫调节剂, 可通过激活免疫细胞功能、促进细胞因子的表达、诱导并激活多种信号通路产生多种抗病毒蛋白等环节作用于 HBV 复制、转录等, 进而起到免疫调节和抗病毒的双重作用[3]。我国目前用于 CHB 患者抗病毒治疗的 IFN 主要有聚乙二醇干扰素(Pegylated Interferon, Peg-IFN)和普通 IFN; 基于 IFN 治疗在降低乙型肝炎病毒表面抗原(Hepatitis B surface Antigen, HBsAg)水平方面临床疗效显著; 部分患者基于 Peg-IFN 治疗可获得临床治愈。为了提高临床治愈率, 改善远期预后, 抗病毒治疗策略正在不断完善与改进。此外, 为便于理解, 慢性 HBV 感染一般可分为四期, 分别是: 免疫耐受期、免疫清除期、免疫控制期和再活动期[2]。因此, 本文主要阐述不同临床分期慢性 HBV 感染者基于 Peg-IFN 的治疗现状。

2. 慢性 HBV 感染者的临床分期

依据最新指南[2]指示慢性 HBV 感染可分为四期, 分别是: 免疫耐受期、免疫清除期、免疫控制期和再活动期, 分期具体特征[2]如表 1 所示。

Table 1. Natural history stages and characteristics of chronic HBV infection
表 1. 慢性 HBV 感染自然史分期及特征

名称	HBsAg (IU/mL)	HBeAg	HBV DNA (IU/mL)	ALT	肝脏病理学
HBeAg 阳性慢性 HBV 感染 (免疫耐受期, 慢性 HBV 携带状态)	$>1 \times 10^4$	+	$>2 \times 10^7$	<正常值上限	无明显炎症坏死和纤维化
HBeAg 阳性 CHB (免疫清除期、免疫活动期)	+	+	+	持续或反复升高	有明显炎症坏死 和/或纤维化
HBeAg 阴性慢性 HBV 感染 (非活动期、免疫控制期、 非活动性 HBsAg 携带状态)	$<1 \times 10^3$	-	-	<正常值上限	无或仅有轻度炎症, 可有不同程度的纤维化
HBeAg 阴性 CHB (再活动期)	+	-	+	持续或反复升高	有明显炎症坏死 和/或纤维化

注: 乙型肝炎病毒 e 抗原: Hepatitis B e antigen, HBeAg; 乙型肝炎病毒 DNA: Hepatitis B Virus Deoxyribonucleic Acid, HBV DNA; 谷丙转氨酶: Alanine Aminotransferase, ALT; 非活动性 HBsAg 携带状态: Inactive HBsAg Carrier, IHC。

3. 不同临床分期慢性 HBV 感染者基于 Peg-IFN 治疗现状

3.1. HBeAg 阴性 CHB 患者基于 Peg-IFN 抗病毒疗效

2022 国内版《慢性乙型肝炎防治指南》指出, HBeAg 阴性 CHB 患者首选 NAs 进行抗病毒治疗; 部分患者也可使用 Peg-IFN 治疗[2]。已有大量研究[4] [5]发现 NAs 经治且获得 HBeAg 血清学转换的 CHB 患者换用 Peg-IFN 巩固治疗 48 周或 96 周后, 可显著增加 HBsAg 清除率。同样的, Wu [6]等的研究纳入 195 例 NAs 经治后 HBsAg < 1500 IU/mL、HBV DNA < 1.0×10^2 IU/mL 的 HBeAg 阴性(包括 HBeAg 阴性患者和既往 HBeAg 阳性 NA 治疗后 HBeAg 转阴)患者; 分为核 NAs 经治附加 Peg-IFN 组和继续 NAs 单药治疗组; 前者 Peg-IFN 使用 48 周, 停药继续随访 24 周, 观察 72 周时两组 HBsAg 转阴率分别为 37.4% 和 1.9%; 两组 HBsAg 血清学转换率分别为 29.7%、0.0%; 两组间 HBsAg 转阴率、血清学转换率差异均具有显著统计学意义。以上研究提示对于 NAs 经治获得部分应答患者附加 Peg-IFN 更有利于 CHB 患者获得 HBsAg 清除或血清学转换, 提高 CHB 患者临床治愈率。

3.2. HBeAg 阳性 CHB 患者基于 Peg-IFN α 治疗现状

与 HBeAg 阴性 CHB 患者类似, 最新指南推荐, HBeAg 阳性 CHB 患者同样首选 NAs 抗病毒治疗; 同样也可应用 Peg-IFN α 抗病毒治疗。已有大量研究表明 HBeAg 阳性 CHB 患者基于 Peg-IFN α 抗病毒疗效可。Li [7]等研究表明对于接受恩替卡韦(ETV)治疗但 HBeAg 未转换 CHB 患者, 附加联合 Peg-IFN α 素治疗比继续 ETV 单药治疗拥有更高的 HBeAg 血清学转换率和 HBsAg 转阴率。同样的, Huang [8]等研究纳入 NAs 经治后获得 HBV DNA 抑制且 HBsAg 水平 < 2000 IU/mL 的 HBeAg 阳性 CHB 患者, 换用 Peg-IFN α 治疗可获得更高的 HBsAg 转阴率和血清学转换率。此外, 既往一项多中心、前瞻性研究[9]为评估 Peg-IFN α -2b 加富马酸替诺福韦酯(TDF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和乙型肝炎疫苗对 HBsAg 转阴率的作用, 结果显示 Peg-IFN α -2b 联合 TDF、GM-CSF 和乙型肝炎疫苗在 HBeAg 阳性初治 CHB 患者的 HBsAg 转阴方面并不优于 Peg-IFN α -2b 联合 TDF。而 Xu 等[10]的双中心、前瞻性研究发现 HBeAg 阳性初始治疗 CHB 患者应用 Peg-IFN 治疗 12~24 周末发生病毒学应答时序贯应用 NAs 治疗比继续 Peg-IFN α 单药治疗的 HBsAg 下降水平更显著, 治疗结束时 HBsAg 水平 < 100 IU/mL 的患者占比

更多。以上研究表明 NAs 经治后未获得 HBeAg 转阴或 NAs 经治后病毒低于检测下限、较低水平 HBsAg 患者可采用基于 Peg-IFN α 抗病毒治疗策略, 改善抗病毒疗效, 追求临床治愈。

3.3. IHC 患者治疗必要性及治疗现状

3.3.1. IHC 患者抗病毒药物干预的必要性

有关 IHC 患者是否需要抗病毒治疗是目前 CHB 治疗的难点和热点问题。既往已有多项研究[11] [12] [13] [14]显示获得 HBeAg 血清学转换而变为 IHC 者的群体中, 有 14%~24% 的 IHC 患者可能进展为 HBeAg 阴性 CHB 患者, 近 20% 逆转为 HBeAg 阳性 CHB。并且在长期随访研究[15]中发现有一部分的 IHC 患者会发生再激活。同样意大利的一项研究[16]对 79 例 IHC 患者进行随访发现其中 29% 的 IHC 患者进展为 HBV DNA > 2000 IU/mL 的活动期状态。以上研究提示 IHC 患者发生肝脏疾病进展和肝炎复发的风险较高。另外一项意大利的研究[12]发现: 40 例获得 HBeAg 血清学转换后成为 IHC 的研究中, 7 例 IHC 在 HBeAg 血清学转换前已有肝硬化存在。15% 的 IHC 在随访期间发生非肝脏相关死亡, 有 5% 的患者发生肝脏相关疾病死亡。因此, IHC 患者应积极进行抗病毒治疗, 能更好地改善 IHC 患者的长期预后。

3.3.2. IHC 患者基于 Peg-IFN 治疗现状

目前已有多项研究证实 IHC 患者基于 Peg-IFN α 治疗后临床治愈率高。如 Li [17]等研究纳入 HBsAg < 200 IU/mL 的 174 例 IHCs, 其中治疗组(84 名患者)给予 96 周 Peg-IFN 抗病毒治疗, 治疗结束时两组 HBsAg 转阴率分别为 57.69%、2.27%, 治疗组 HBsAg 转阴率显著高于未治疗组; 另治疗组 HBsAg 血清学转换率高达 55.13%, 而未治疗组无患者发生 HBsAg 血清学转换, 表明 HBsAg < 200 IU/mL 的 IHC 患者基于 Peg-IFN 治疗临床治愈率高。另外 Ning [18]等的研究同样显示 IHC 患者经基于 Peg-IFN α 治疗的 HBsAg 清除率超 45%; 并且发现 HBsAg 水平越低, HBsAg 清除率越高; 可见 IHC 患者基于 Peg-IFN α 疗效显著。Zeng [19]等的一项真实世界、多中心、非随机的研究显示 HBsAg 水平 < 20 IU/mL 的 IHC 患者接受短期的 Peg-IFN α -2b 治疗可获得高达 93.8% 的 HBsAg 清除率。赵海东[20]等研究同样指出 HBsAg 水平极低的 IHC 患者经 Peg-IFN α -2b 治疗 24 周, HBsAg 清除率达 83.3%。以上研究结果表明 IHC 患者基于 Peg-IFN α 治疗 HBsAg 清除率高。综上所述, IHC 患者基于 Peg-IFN α 治疗可获得较高临床治愈率的证据已十分丰富, 为进一步提高临床治愈率, 以使更多患者获益, 新的治疗策略也正在不断探索中。同时有关 IHC 患者抗病毒治疗后获得临床治愈的更远期效益仍需进一步的研究。

3.4. 免疫耐受期患者的管理及临床分期不确定者的特点

2022 年国内版《CHB 防治指南》[2]指出对于慢性 HBeAg 阳性感染者(也称免疫耐受期), 建议定期检测血清学指标等化验及完善腹部等影像学检查, 必要时进行肝活组织检查。若符合抗病毒治疗指征, 应及时启动治疗。

此外, 2022 年国内版《CHB 防治指南》[2]对慢性 HBV 感染的自然史分期在 2019 年版的基础上进行了优化, 将既往 IHC 患者分为两部分。“非活动期”重新定义为 HBsAg < 1000 IU/mL, HBV DNA 阴性, ALT < 正常值上限, HBeAg 阴性, 无或仅有轻度炎症, 可有不同程度的纤维化。原来这一分期人群中 HBV DNA 阳性, 且 < 2000 IU/mL 的患者被调整到“不确定期”。所谓“不确定期”并不是一个独立的期, 而是难以被明确分期, 即无法归纳到常规四个临床分期中任何一期的慢性 HBV 感染者。

近年来, 有关慢性 HBV 感染者临床分期“不确定期”患者的相关研究逐渐增多。Chen [21]等的研究分析了不同 HBV 感染者的临床分布特征, 结果显示 36.0% 的患者处于不确定期, 超过 50% 的不确定期患者存在显著肝组织炎症($G \geq 2$), 近 50% 的不确定期患者存在显著肝纤维化($S \geq 2$), 其中 $G \geq 3$ 和 $S \geq 3$ 的比例均较高。Wang [22]等的研究同样发现近 1/4 的慢性 HBV 感染患者处于不确定期, 超 70% 的不确定

慢性 HBV 感染患者存在显著组织学疾病, 尤其是 HBeAg 阳性及凝血酶原时间更长的 HBeAg 阴性不确定慢性 HBV 感染患者的疾病进展风险更高。以上两研究表明不确定慢性 HBV 感染患者存在较高的疾病进展风险。同时 Tan 等[23]的研究显示, 不确定慢性 HBV 感染患者的肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)风险是非活动期患者的 14 倍。近期 Liu [24]的荟萃分析研究了不确定及确定慢性 HBV 感染者的 HCC 风险及 HBsAg 发生率, 结果表明不确定患者的 HCC 发病率高, 尤其是在 HBeAg 阴性和亚洲人群中, 且不确定患者的自发 HBsAg 清除率较低。以上研究显示约 1/4~1/3 的慢性 HBV 感染者为不确定患者, 且不确定患者存在较高的疾病进展风险和较低的 HBsAg 自然清除率。此外, 近日美国的一项多中心研究[25]评估了抗病毒治疗与不确定慢性 HBV 感染患者的 HCC 风险之间的关系, 结果表明: 抗病毒治疗可将不确定慢性 HBV 感染患者的 HCC 风险降低 70%。这对于进一步扩大 CHB 治疗指征具有重要意义。但目前处于不确定慢性 HBV 感染者是否积极进行抗病毒治疗仍具有争议。并且, 有关不确定慢性 HBV 感染患者基于 Peg-IFN 抗病毒治疗相关研究极少。因此, 临床分期不确定慢性 HBV 感染者的疾病进展风险、是否积极抗病毒治疗、治疗后长期效益分析仍需更多相关研究来探索与验证。

4. Peg-IFN 抗病毒治疗后预后

4.1. HBsAg 清除后持久性好

临床治愈仍是国内外指南推荐的 CHB 患者抗病毒治疗最理想的目标。临床治愈的持久性及远期获益亦是近几年的研究热点。近期 Song [26]等的荟萃分析显示在最长平均随访时间为 9.58 年期间, 自发性 HBsAg 清除组、NA 治疗和基于 Peg-IFN α 治疗获得 HBsAg 清除组的复发率分别为 4.08%、5.79%和 6.12%; 并且各组复发率无显著性差异, 表明 CHB 患者无论何种方式获得临床治愈后, 复发风险极低且持久性佳。同样的, Li [27]等的一项前瞻性研究对接受 IFN α 单药或联合 NA 治疗后获得 HBsAg 清除的 172 例 HBeAg 阴性 CHB 患者随访 48 周, 结果显示将近 86.63% (149/172) 的患者仍然处于 HBsAg 清除状态, 表明 HBsAg 清除的持久性良好。

4.2. 肝硬化或 HCC 等不良事件发生情况

抗病毒治疗的目的是最大程度地长期抑制病毒复制, 减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生, 延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC 和其他并发症的发生, 改善患者生活质量, 延长其生存时间[2]。近期, Lin [28]等人分析了接受抗病毒治疗和未经治疗的 CHB 患者 HCC 发生风险; 发现接受治疗的患者的 HCC 发生风险比未接受治疗的降低 40%~60%, 且接受基于 IFN α 的治疗比 NAs 单药治疗 HCC 发生风险更低。原因可能是 IFN 在降低 HBsAg 水平方面优于 NAs, 应用 IFN 治疗可加速 HBsAg 的清除, 部分患者可获得临床治愈, 获得临床治愈患者将来 HCC 的发生风险更低[29]。同样的, 中国台湾的一项回顾性研究[30]发现相比于 NAs, Peg-IFN α 在预防 CHB 相关 HCC 方面更有优势。此外, Ren 等[31]的研究回顾性分析了接受抗病毒治疗的处于不同 HCC 风险的 CHB 患者的 HCC 发生情况, 发现基于 IFN 的治疗在降低高危 CHB 患者发生 HBV 相关 HCC 方面要优于 NAs。而 Li [32]等的一项长达 5 年的观察性队列研究通过对接受 ETV 和 Peg-IFN 治疗的 HBeAg 阳性 CHB 患者的远期不良事件发生情况比较发现, Peg-IFN 在预防 HBeAg 阳性 CHB 患者不良事件方面要优于 ETV。综上所述, 对接受抗病毒治疗的 CHB 患者而言, 基于 Peg-IFN 治疗在降低 HBV 相关不良事件发生或预防 HCC 发生方面要优于 NAs。

5. 小结及展望

慢性 HBV 感染者基于 Peg-IFN 治疗在 HBeAg 阳性或阴性 CHB 患者中疗效良好, 尤其是在优势人群

中取得了较好的临床效果。基于 Peg-IFN 的治疗策略不但有助于 CHB 患者获得更高的临床治愈率且持久性佳, 而且可减少 HCC 等 HBV 相关不良事件发生的风险。再者 IHC 患者基于 Peg-IFN 治疗可获得较高的临床治愈率的证据已十分丰富, 但有关 IHC 患者的抗病毒治疗指证及远期效益仍需更多的研究来证明。此外, 为了使更多的慢性 HBV 感染者获得临床治愈, 延缓疾病进展, 免疫耐受期、临床分期不确定患者的相关研究仍需进一步的探索与验证。

参考文献

- [1] Polaris Observatory Collaborators (2023) Global Prevalence, Cascade of Care, and Prophylaxis Coverage of Hepatitis B in 2022: A Modelling Study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **8**, 879-907. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00197-8)
- [2] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [3] 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1693-1701.
- [4] Zhou, Y., Yan, R., Ru, G.Q., et al. (2019) Pegylated-Interferon Consolidation Treatment versus Nucleos(T) Ide Analogue Consolidation Treatment in Non-Cirrhotic Hepatitis B Patients with Hepatitis B E Antigen Seroconversion: An Open-Label Pilot Trial. *Hepatology International*, **13**, 422-430. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09957-0>
- [5] Hu, P., Shang, J., Zhang, W., et al. (2018) HBsAg Loss with Peg-Interferon Alfa-2a in Hepatitis B Patients with Partial Response to Nucleos(T) Ide Analog: New Switch Study. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **6**, 25-34. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00072>
- [6] Wu, F.P., Yang, Y., Li, M., et al. (2020) Add-On Pegylated Interferon Augments Hepatitis B Surface Antigen Clearance vs Continuous Nucleos(T) Ide Analog Monotherapy in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B and Hepatitis B Surface Antigen ≤ 1500 IU/mL: An Observational Study. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 1525-1539. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i13.1525>
- [7] Li, G.J., Yu, Y.Q., Chen, S.L., et al. (2015) Sequential Combination Therapy with Pegylated Interferon Leads to Loss of Hepatitis B Surface Antigen and Hepatitis B E Antigen (HBeAg) Seroconversion in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients Receiving Long-Term Entecavirtreatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**, 4121-4128. <https://doi.org/10.1128/AAC.00249-15>
- [8] Huang, J., Zhang, K., Chen, W., et al. (2017) Switching to PegIFN α -2b Leads to HBsAg Loss in Patients with Low HBsAg Levels and HBV DNA Suppressed by NAs. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 13383. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13747-9>
- [9] Lian, J., Kuang, W., Jia, H., et al. (2022) Pegylatedinterferon- α -2b Combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, and Hepatitis B Vaccine Treatment for Naïve HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study. *Journal of Medical Virology*, **94**, 5475-5483. <https://doi.org/10.1002/jmv.28003>
- [10] Xu, W., Li, Q., Huang, C., et al. (2021) Efficacy of Peg-Interferon-Nucleoside Analog Sequential Optimization Therapy in HBeAg-Positive Patients with CHB. *Hepatology International*, **15**, 51-59. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10095-1>
- [11] Chu, C.M., Hung, S.J., Lin, J., et al. (2004) Natural History of Hepatitis B E Antigen to Antibody Seroconversion in Patients with Normal Serum Aminotransferase Levels. *The American Journal of Medicine*, **116**, 829-834. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.040>
- [12] Fattovich, G., Olivari, N., Pasino, M., et al. (2008) Long-Term Outcome of Chronic Hepatitis B in Caucasian Patients: Mortality after 25 Years. *Gut*, **57**, 84-90. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.128496>
- [13] McMahon, B.J., Holck, P., Bulkow, L., et al. (2001) Serologic and Clinical Outcomes of 1536 Alaska Natives Chronically Infected with Hepatitis B Virus. *Annals of Internal Medicine*, **135**, 759-768. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00006>
- [14] Hsu, Y.S., Chien, R.N., Yeh, C.T., et al. (2002) Long-Term Outcome after Spontaneous HBeAg Seroconversion in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **35**, 1522-1527. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33638>
- [15] 赵雪, 吕静静, 颜丙玉, 等. 农村社区非活动性 HBsAg 携带者 HBV 再激活发生率及特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(9): 1553-1558.
- [16] Brunetto, M.R., Oliveri, F., Colombatto, P., et al. (2010) Hepatitis B Surface Antigen Serum Levels Help to Distinguish Active from Inactive Hepatitis B Virus Genotype D Carriers. *Gastroenterology*, **139**, 483-490. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.052>
- [17] Li, H., Liang, S., Liu, L., et al. (2022) Clinical Cure Rate of Inactive HBsAg Carriers with HBsAg < 200 IU/mL

- Treated with Pegylated Interferon. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1091786. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1091786>
- [18] Ning, H., Li, K., Peng, Z., *et al.* (2023) The Efficacy and Safety of Pegylated Interferon α -2b-Based Immunotherapy for Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carriers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **35**, 1216-1223. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002627>
 - [19] Zeng, Q.L., Yu, Z.J., Shang, J., *et al.* (2020) Short-Term Peginterferon-Induced High Functional Cure Rate in Inactive Chronic Hepatitis B Virus Carriers with Low Surface Antigen Levels. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, ofaa208. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa208>
 - [20] 赵海东, 陈灵锋, 林巧欣, 李艺芳. 聚乙二醇干扰素 α 短期治疗 HBsAg 水平极低的非活动性 HBsAg 携带者的疗效观察[J]. 肝脏, 2020, 25(9): 937-939.
 - [21] Chen, S., Dai, X., Zhao, Y., *et al.* (2023) Clinical Distribution Characteristics and Identification for Significant Liver Inflammation of Patients in Chronic Hepatitis B with Indeterminate Phase. *Gastroenterology Research and Practice*, **2023**, Article ID: 7264601. <https://doi.org/10.1155/2023/7264601>
 - [22] Wang, J., Yan, X., Zhu, L., *et al.* (2023) Significant Histological Disease of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection in the Grey Zone. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **57**, 464-474. <https://doi.org/10.1111/apt.17272>
 - [23] Tan, D.J.H., Setiawan, V.W., Ng, C.H., *et al.* (2023) Global Burden of Liver Cancer in Males and Females: Changing Etiological Basis and the Growing Contribution of NASH. *Hepatology*, **77**, 1150-1163. <https://doi.org/10.1002/hep.32758>
 - [24] Liu, M., Zhao, T., Zhang, Y., *et al.* (2023) The Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Clearance of Hepatitis B Surface for CHB Patients in the Indeterminate Phase: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1226755. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1226755>
 - [25] Huang, D.Q., Tran, A., Yeh, M.L., *et al.* (2023) Antiviral Therapy Substantially Reduces HCC Risk in Patients with Chronic Hepatitis B Infection in the Indeterminate Phase. *Hepatology*, **78**, 1558-1568. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000459>
 - [26] Song, A., Wang, X., Lu, J., *et al.* (2021) Durability of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance and Subsequent Risk for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Journal of Viral Hepatitis*, **28**, 601-612. <https://doi.org/10.1111/jvh.13471>
 - [27] Li, M.H., Yi, W., Zhang, L., *et al.* (2019) Predictors of Sustained Functional Cure in Hepatitis B Envelope Antigen-Negative Patients Achieving Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance with Interferon- α -Based Therapy. *Journal of Viral Hepatitis*, **26**, 32-41. <https://doi.org/10.1111/jvh.13151>
 - [28] Lin, C.L. and Kao, J.H. (2023) Development of Hepatocellular Carcinoma in Treated and Untreated Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clinical and Molecular Hepatology*, **29**, 605-622. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0342>
 - [29] Anderson, R.T., Choi, H.S.J., Lenz, O., *et al.* (2021) Association between Seroclearance of Hepatitis B Surface Antigen and Long-Term Clinical Outcomes of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.041>
 - [30] Liang, K.H., Hsu, C.W., Chang, M.L., *et al.* (2016) Peginterferon Is Superior to Nucleos(T) Ide Analogues for Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *The Journal of Infectious Diseases*, **213**, 966-974. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv547>
 - [31] Ren, P., Cao, Z., Mo, R., *et al.* (2018) Interferon-Based Treatment Is Superior to Nucleos(T) Ide Analog in Reducing HBV-Related Hepatocellular Carcinoma for Chronic Hepatitis B Patients at High Risk. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **18**, 1085-1094. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1518423>
 - [32] Li, S.Y., Li, H., Xiong, Y.L., *et al.* (2017) Peginterferon Is Preferable to Entecavir for Prevention of Unfavourable Events in Patients with HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B: A Five-Year Observational Cohort Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **24**, 12-20. <https://doi.org/10.1111/jvh.12755>